

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 674 561**

51 Int. Cl.:

A61K 9/70 (2006.01)

A61K 38/09 (2006.01)

A61K 38/11 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **02.12.2010 PCT/EP2010/007322**

87 Fecha y número de publicación internacional: **09.06.2011 WO11066970**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **02.12.2010 E 10793152 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **16.05.2018 EP 2506839**

54 Título: **Sistema terapéutico transdérmico para la administración de péptidos**

30 Prioridad:

04.12.2009 DE 102009056746

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

02.07.2018

73 Titular/es:

**LTS LOHMANN THERAPIE-SYSTEME AG
(100.0%)**

**Lohmannstrasse 2
56626 Andernach, DE**

72 Inventor/es:

**HORSTMANN, MICHAEL;
DZEKAN, HORST y
WIEDERSBERG, SANDRA**

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 674 561 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Sistema terapéutico transdérmico para la administración de péptidos

5 El objeto de la presente invención es un sistema terapéutico transdérmico (TTS) para la administración de péptidos y de otras moléculas de alto peso molecular. Se consideran especialmente idóneos los péptidos que se pueden emplear como principio activo farmacéutico. Entre ellos cuentan especialmente las hormonas peptídicas.

10 Los sistemas terapéuticos transdérmicos (TTS) se conocen desde hace tiempo como vías de administración de fármacos. Para la aplicación transdérmica de principios activos farmacéuticos por medio de TTS, el Stratum corneum (SC), la capa más extrema de la epidermis, constituye en la mayoría de los casos la verdadera barrera para la permeabilidad y velocidad del paso del principio activo farmacéutico.

Los péptidos y las proteínas así como otras moléculas de alto peso molecular con un peso molecular por encima de los 500 Dalton como, por ejemplo, el tacrolimus, la heparina y numerosas sales de la betametasona, generalmente no se resorben de forma transdérmica debido al tamaño de sus moléculas y a sus propiedades físico-químicas.

15 La mayoría de los péptidos posee además una reducida biodisponibilidad oral y está además sometida a una fuerte degradación proteolítica en el tracto gastrointestinal. Por esta razón los péptidos se administran normalmente por vía parenteral, eludiendo el tracto gastrointestinal. Se trata de inyecciones o infusiones que se aplican por debajo de la piel, en el músculo o directamente por vía intravenosa.

20 La ruta transdérmica podría ofrecer aquí una alternativa no invasiva con un alto cumplimiento por parte del paciente en relación con esta administración parenteral invasiva. Existen numerosas fórmulas para facilitar la permeabilidad de la piel a las moléculas con un peso molecular por encima de los 500 Dalton. Entre las mismas cuentan fundamentalmente el empleo de potenciadores de la permeación ("Enhancers") o la aplicación adicional de calor.

25 Otro método de hacer posible la administración transdérmica de las moléculas apenas absorbidas por la piel consiste en facilitar el paso de un principio activo como éste por el Stratum corneum, para lo que esta capa se destruye previamente en parte o se elimina. Estas técnicas definidas como "skin ablation" emplean energía térmica o mecánica para destruir el Stratum corneum parcialmente o para eliminarlo y para crear así canales directos en la epidermis viva. De este modo aumenta la permeabilidad de la piel y se hace posible la resorción transdérmica de moléculas de alto peso molecular.

30 Gracias a esta preparación de la piel se pueden administrar también a través de la piel principios activos hidrófilos que hasta ahora no se han podido utilizar en la ruta transdérmica a causa de su hidrofilia. Se trata, por ejemplo, de citrato de fentanilo, Granisetron-HCl, Na-Diclofenac y sulfato de apomorfina. Por otra parte, la superficie TTS de los sistemas TTS existentes se puede reducir significativamente por medio de un tratamiento previo "skin ablation" de la piel, siendo los niveles en sangre los mismos.

35 Generalmente se crea mediante la "técnica skin-ablation" una pluralidad de microcanales a través del Stratum corneum, pero el porcentaje "agujereado" de la superficie de piel tratada es relativamente reducida. El documento WO 2007/039646 contiene una descripción de la "técnica skin-ablation".

40 La triptolerina es una hormona peptídica con un peso molecular de 1311 Da. Se emplea para el tratamiento del cáncer de próstata avanzado, en la endometriosis y en la pubertad precoz. Otro campo de aplicación es la fertilización in vitro (terapia de fertilidad asistida). Para estos fines se dispone de la triptolerina en forma de solución inyectable lista para el uso (de las marcas Decapeptyl®, Uropeptyl Depot®) y en forma de sustancia seca con disolvente para la preparación de una suspensión inyectable (de la marca Pamorelin®). La triptolerina se utiliza como sal en forma de diacetato o de embonato. En un tratamiento con triptorelina la solución preparada en su caso justo antes de su aplicación por el paciente se aplica por inyección. Un tratamiento con triptorelina puede tener una duración de varias semanas a meses y requerir una inyección diaria.

45 La desmopresina es un medicamento sintético análogo a la hormona peptídica vasopresina con un peso molecular de 1.069 Da y se emplea como fármaco (antidiurético). La desmopresina es un antidiurético. Adicionalmente está indicada en la enuresis nocturna (incontinencia durante la noche). La desmopresina se puede administrar también como antihemorrágico, por ejemplo en caso de hemofilia, trombocitopatía urémica o síndrome de Willebrand-Jürgens. Para estos tratamientos se dispone de desmopresina en forma de comprimidos (Minirin®), solución inyectable (Minirin parenteral®) o como spray nasal (Minirin®, Desmopressin TAD®).

50 La vasopresina es una hormona peptídica con un peso molecular de 1084 Da. La vasopresina se emplea con éxito como sustancia que aumenta la presión de la sangre en pacientes en estado de shock. La diabetes insipidus centralis (ICD- 10: E23.3 y N25.1) se puede tratar mediante la administración de vasopresina.

Sin embargo, los productos conocidos presentan algunos inconvenientes atribuibles especialmente a la poca estabilidad de los péptidos en solución generalmente conocida.

55 La solución inyectable lista para el uso tiene una fecha de caducidad de sólo 3 semanas. No obstante, el mayor inconveniente es el bajo cumplimiento por parte de los pacientes que usan las inyecciones debido a su naturaleza invasiva. Hasta ahora la aplicación transdérmica de las moléculas de alto peso molecular ha quedado excluida a

causa de sus propiedades físico-químicas. Sólo mediante un tratamiento previo de la piel es posible una aplicación transdérmica de estas moléculas.

5 Para aumenta la estabilidad y, por consiguiente, la duración de los preparados peptídicos la solución inyectable se prepara directamente antes de su aplicación mezclando el principio activo seco (en la mayoría de los casos liofilizada) con el disolvente. La fórmula de preparar la suspensión inyectable justo antes de su administración por parte del paciente conlleva el riesgo de una dosificación inexacta. Por otra parte, el trasvase de polvos a escala industrial constituye una tarea que formula exigencias máximas a la precisión, especialmente en caso de un principio activo con una eficacia tan alta como la de una hormona peptídica. Por esta razón se pretende evitar en lo posible el trabajo con cuerpos sólidos en la industria farmacéutica.

10 Finalmente pueden surgir problemas en el momento de la inyección que consisten principalmente en dolor, riesgo de lesión y riesgo de infecciones.

15 Por el documento WO 95/30410 A2 se conoce un TTS para la administración de péptidos como vasopresina a través de la piel de la que se ha quitado un fragmento de epitelio. Se describe un TTS que contiene una capa portadora de hidromel con el principio activo vasopresina que se cubre por un lado con una lámina de poliéster metalizada, mientras que por el otro lado se ajusta a una membrana de acetato de celulosa. Se describen además adhesivos de silicona apropiados para fijar el TTS en la parte desepitalizada de la piel. Como hidrogeles se indican hidroxialquilcelulosa o polivinilalcohol.

El objetivo de la presente invención es el de proporcionar un sistema terapéutico transdérmico (TTS) para la administración de péptidos y de otras moléculas de mala absorción dérmica.

20 Para que el TTS no cambie sus propiedades durante el almacenamiento y no sea sensible a los microbios conviene que contenga la menor cantidad de agua posible.

El TTS se tiene que aplicar a un área de la piel en la que previamente se ha destruido o eliminado al menos una parte del Stratum corneum.

25 Se trata especialmente de fabricar un TTS con uno de los principios activos triptorelina, desmopresina, vasopresina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, con el que se puedan administrar a través de la piel péptidos en dosis terapéuticas a un paciente.

en el caso de la piel se tiene que tratar preferiblemente de piel previamente tratada de forma "ablativa", en la que se haya eliminado una parte del Stratum corneum.

30 No sólo se pretende evitar la vía de administración mediante inyección. El propio TTS debe carecer, en lo posible, de microagujas de inyección, microcuchillas y/o demás agujas y púas para evitar y excluir una lesión mecánica adicional del Stratum corneum. Sin embargo, en caso dado puede estar provisto de estos elementos de construcción.

También se pretende que el péptido se pueda administrar en el marco de un tratamiento de larga duración con ayuda del sistema terapéutico transdérmico.

35 Se pretende también que el producto se pueda fabricar de manera sencilla y económica sin que se tengan que tener en cuenta los típicos problemas de fabricación de las formas de administración en polvo.

40 Esta tarea se resuelve con un sistema terapéutico transdérmico (TTS) para la administración de un péptido en la piel tratada de forma ablativa de un paciente, que comprende una capa posterior, una lámina de protección y al menos una capa con principio activo, que contiene al menos un péptido y una sustancia portadora hidrosoluble hidrófila seleccionada de entre el grupo formado por polivinilpirrolidona, especialmente una polivinilpirrolidona con un peso molecular de entre 790.000 a 1.500.000 Da, polivinilpirrolidona reticulada transversal, polimerizados mixtos de polivinilalcohol – polivinilpirrolidona, polisacáridos y mezclas de los mismos, presentando la capa que contiene el principio activo un contenido de agua por debajo del 20 %.

El TTS puede presentar además una capa posterior impermeable al péptido.

45 La capa que contiene el péptido y la sustancia portadora para el péptido se puede dotar de un recubrimiento adhesivo.

Toda la superficie de la capa que contiene el principio activo se puede fabricar por medio de procesos de recubrimiento y secado usuales para los TTS.

50 La capa que contiene el principio activo puede contener como sustancia portadora hidrófila polivinilpirrolidona (PVP). Especialmente apropiada se considera PVP, por ejemplo Kollidon 90.

A la capa que contiene el principio activo se pueden añadir sustancias suavizantes, tales como glicerina, triglicéridos de cadena media (Mygliol®) u otros hidrocarburos.

La capa con el principio activo puede contener otras sustancias auxiliares que estabilicen el principio activo, preferiblemente sustancias tampón o azúcares.

El TTS puede comprender además al menos otra capa adhesiva adicional que fundamentalmente carece de principio activo y que es adhesiva. Una capa adhesiva adicional como ésta proporciona una adhesión segura del TTS a la piel en el caso de que la capa que contiene el principio activo no se adhiera o no se adhiera lo suficiente.

5 El TTS puede contener principios activos peptídicos, especialmente péptidos con un bajo peso molecular de menos de 2.500 Da.

En una forma de realización especial el TTS contiene el principio activo triptolerina y/o al menos una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

En otra forma de realización especial el TTS contiene el principio activo desmopresina y/o al menos una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

10 En otra forma de realización especial el TTS contiene el principio activo vasopresina y/o al menos una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

15 Un "Sistema terapéutico transdérmico" (TTS) es un producto estructurado por capas. En su forma de realización más sencilla está compuesto por una capa posterior, una capa que contiene principio activo y una lámina de protección que cubre la capa con el principio activo hasta la aplicación del TTS. Con una construcción tan sencilla la capa con el principio activo es preferiblemente adhesiva. Sin embargo, si la capacidad de adhesión de la capa que contiene el principio activo es insuficiente, el TTS puede presentar una capa adhesiva adicional.

Esta capa adhesiva adicional se puede disponer entre la capa con el principio activo y la lámina de protección.

20 En una forma de realización preferida la capa adhesiva adicional se dispone entre la capa con el principio activo y la capa posterior. En este caso la capa adhesiva sobresale de la capa con el principio activo en al menos una parte a lo largo del borde/de los bordes de la capa que contiene el principio activo. La capa adhesiva adicional proporciona durante la aplicación del TTS una adherencia segura a la piel.

El TTS también puede estar provisto de una membrana que controla la velocidad de salida del principio activo de la capa que contiene el principio activo. La membrana se dispone por esta razón por el lado de la capa que contiene el principio activo y que está orientada hacia la piel durante la aplicación del TTS.

25 El principio TTS puede estar provisto de una capa de agujas que entra directamente en contacto con la piel y que por su cara inferior está dotada de microagujas de inyección (= agujas huecas para el paso del principio activo), microcuchillas (para arañar las capas superiores de la piel), agujas (para perforar las capas superiores de la piel) y/o púas (para el anclaje en la piel). Sin embargo, en una forma de realización preferida no se prevé ninguna capa de este tipo en el TTS.

30 En otra forma de realización el sistema terapéutico transdérmico puede contener más de una capa con principio activo. Estas capas que contienen principio activo se pueden disponer unas encima de otras (formándose un laminado de al menos dos capas) o unas al lado de otras. En caso de un TTS con más de una capa con principio activo las distintas capas se pueden estructurar de manera igual o distinta. Sin embargo, en estos "sistemas de varias capas" las capas se diferencian preferiblemente por su composición o por el principio activo utilizado.

35 La capa que contiene el principio activo también se puede prever en forma de una bolsa llena de líquido o de una cámara llena de líquido, en la que el principio activo se encuentra disuelto, dispersado o suspendido.

Finalmente el principio activo se puede encontrar en la capa que contiene el principio activo en microdepósitos líquidos dispersados en la capa que contiene el principio activo.

40 Con el TTS aquí descrito se pueden administrar preferiblemente péptidos como principio activo por vía transdérmica. No obstante, la fórmula técnica también se puede utilizar para otras sustancias de efecto fisiológico, especialmente para las que hasta ahora no se han podido utilizar para la terapia transdérmica (sustancias hidrófilas) o que poseen una masa molecular por encima de los 500 Dalton.

45 Por "péptidos" en el sentido de la presente descripción se entienden productos de condensación de aminoácidos ligados a modo de amida ácida por enlaces peptídicos. Si las moléculas se componen de dos restos de aminoácido se habla también de dipéptidos, en caso de tres o más de tripéptidos, tetrapéptidos, pentapéptidos, etc.. Los péptidos con 2 – 10 restos de aminoácidos se agrupan por lo tanto generalmente como oligopéptidos y los con 10 – 100 como polipéptidos. Sin embargo, la transformación de los últimos en proteínas de mayor peso molecular (albúminas) no está exactamente definida. Los péptidos con enlaces entre los grupos amino de cadenas laterales de ácidos diamincarbónicos y los grupos carboxi de cadenas laterales de ácidos amidincarbónicos en lugar de los enlaces peptídicos normales entre el grupo α -amino y el grupo carboxi se llaman isopéptidos; los enlaces adicionales que proceden de aminoácidos multifuncionales, como ácido glutamínico, ácido aspártico, lisina, arginina son responsables de la creación de estructuras de red peptídicas.

55 Entre los péptidos preferidos cuentan las hormonas peptídicas. Se trata de péptidos fisiológicos altamente activos que despliegan un efecto hormonal o similar al hormonal. Generalmente se trata en el caso de las hormonas peptídicas de oligopéptidos y polipéptidos (con hasta 100 aminoácidos), pero a veces también de proteínas de mayor peso molecular (proteohormonas). Entre ellas cuentan las hormonas peptídicas glandulares de la hipófisis (por ejemplo corticotropina, folitropina, lutropina, melanotropina, prolactina, somatotropina, tirotropina, exitropina,

vasopresina), las hormonas “releasing” y de factores de inhibición del hipotálamo, las hormonas peptídicas del páncreas, estómago o intestino (p. ej. glucacón, insulina, somatostatina, secretina, gastrina, colecistoquinina), de la glándula tiroidea (p. ej. calcitonina, paratirina). A algunos oligopéptidos se les atribuye tanto un efecto hormonal clásico como un efecto de factor de crecimiento, neurotransmisor o neuromodulador (mediadores). Como ejemplos se pueden indicar opiáceos endógenos, encefalinas y endorfinas.

Los péptidos se pueden emplear preferiblemente en forma de una sal farmacológicamente aceptable.

Además de péptidos y hormonas peptídicas naturales se consideran también en el sentido de esta descripción los péptidos y las hormonas peptídicas idénticas a los naturales o modificados (fabricados por vía sintética), las proteínas conjugadas (es decir, glicopéptidos y glicoproteínas, lipoproteínas, metaloproteínas y otras).

10 Por “piel” ha de entenderse la piel normal intacta de un ser humano o de un mamífero. La misma presenta una estructura por capas y se compone, vista desde fuera hacia dentro, de epidermis (capa superior), dermis (capa central) y subcutis (capa inferior). Dentro de estos tres componentes el experto distingue, en su caso, otras capas.

En la epidermis se diferencian cinco capas: capa córnea (Stratum corneum), capa de brillo (Stratum lucidum), capa granulosa (Stratum granulosum), capa celular espinosa (Stratum spinosum) y capa basal (Stratum basale).

15 Por “piel tratada de forma ablativa” se entiende la piel normal intacta de un ser humano de cuya epidermis se ha destruido o eliminado, al menos en parte, el Stratum corneum. En esta zona de la piel tratada de forma ablativa, el “porcentaje de superficie de piel normal intacta, de cuya epidermis se ha destruido o eliminado al menos el Stratum corneum” (corresponde a la suma de las superficies X de la figura 2) respecto a “toda la piel normal intacta en cuya epidermis permanece el Stratum corneum” (corresponde a la superficie A de la figura 2) puede ser inferior al 50 %, 20
20 preferiblemente inferior al 20 % y con especial preferencia inferior al 10 %. Los fragmentos de la epidermis en la que se ha eliminado el Stratum corneum pueden tener una forma irregular. Sin embargo, preferiblemente tienen una forma y superficie definidas. Como formas adecuadas se consideran rectángulos, hexágonos, octógonos, círculos y puntos. Los fragmentos de epidermis que se eliminan mediante tratamiento ablativo son tan profundos que en las zonas en cuestión se elimina al menos el Stratum corneum, de modo que se produzcan los “microcanales” por debajo de las superficies X (compárese figura 2). No obstante, con preferencia los fragmentos de epidermis 25 eliminados por tratamiento ablativo convenientemente sólo llegan hasta la dermis. Esto se puede conseguir mediante una adaptación correspondiente de la potencia del láser y mediciones de control simultáneas.

30 Como “transdérmica” se define la ruta de administración a través de la piel de un ser humano o mamífero. Por piel se entiende tanto la piel normal intacta como la piel “tratada de forma ablativa” en el sentido de la definición que antecede.

35 Como “sustancia portadora” para la capa que contiene principio activo se consideran las sustancias que muestran un comportamiento compatible en relación con al menos un péptido. Es sabido que en los péptidos pueden variar, tanto a causa de efectos químicos, por ejemplo ácidos, sales o disolventes orgánicos, como a causa de efectos físicos, como temperaturas elevadas o bajas o también presión, las estructuras secundaria y terciaria y, en definitiva, también la estructura cuaternaria (desnaturalización). Como consecuencia de la desnaturalización también pueden cambiar las propiedades físicas y fisiológicas de los péptidos. En caso de una disociación química de los péptidos (proteólisis) se producen fragmentos que se llaman peptonas.

40 Esto significa, con vistas a las exigencias de compatibilidad de la sustancia portadora, que en caso de inserción del péptido en la sustancia portadora no se pueden producir interacciones con el péptido que puedan dar lugar a estas variaciones de la estructura del péptido o a un empeoramiento de sus propiedades farmacológicas debido a otras causas.

La sustancia portadora consigue que el al menos un péptido se distribuya uniformemente en la capa que contiene el principio activo. Preferiblemente la sustancia portadora consigue que las moléculas peptídicas se repartan individualmente, es decir en forma de una auténtica “solución”.

45 Se ha podido comprobar que las sustancias portadoras “hidrófilas” resultan especialmente idóneas. Por hidrófilo (“que atrae el agua”) se entiende la capacidad de atraer el agua o de introducirse en el agua y, en un sentido más amplio, de “ser humedecido perfectamente por el agua”.

50 Por consiguiente, se consideran especialmente apropiadas las sustancias portadoras que poseen la capacidad de no sólo hincharse en contacto con el agua (“poder de hinchamiento”), sino incluso de disolverse en el agua (“hidrosolubilidad”). El hinchamiento es un proceso de variación de volumen y forma de un cuerpo sólido bajo los efectos del agua, pudiendo tener el agua aquí la forma de líquido, vapor o gas. Si se produce un hinchamiento ilimitado, la sustancia que se está hinchando se transforma en solución o suspensión, pero en caso de un hinchamiento limitado se mantiene coherente (formación de gel).

55 Por lo tanto, entre las sustancias portadoras más idóneas cuentan especialmente las que presentan al menos un grupo hidrófilo en la molécula.

En concreto cuentan entre las sustancias portadoras más idóneas:

- polivinilpirrolidona (PVP; p.ej. Kollidon®), también PVP reticulada transversal

- polimerizados mixtos de polivinilalcohol – polivinilpirrolidona
- polisacáridos como fécula, amilopectina, glicógeno, inulina, quitina, pectina, etc.

También son posibles mezclas de al menos dos sustancias portadoras.

5 En el caso de la sustancia portadora se trata preferiblemente de una sustancia que a temperatura ambiente es sólida. También se pueden emplear sustancias portadoras líquidas.

La sustancia portadora puede encontrarse en la capa que contiene principio activo en forma de fibras, polvo o película. La sustancia portadora forma preferiblemente una película con un grosor de capa constante. Este grosor de capa puede oscilar entre 20 y 200 μm , preferiblemente entre 30 y 80 μm .

10 La capa con el principio activo puede contener “tampones” para mantener un factor pH definido y aumentar la estabilidad del principio activo. El experto en la materia conoce los sistemas tampón y los factores pH regulables con los mismos.

15 Como “capa posterior” interesan capas oclusivas y no oclusivas, prefiriéndose las oclusivas. Estas capas se crean a partir de láminas, tejidos y/o géneros de punto, prefiriéndose las láminas. En el caso de los materiales se trata de polímeros naturales o sintéticos y de metales. Con especial preferencia se emplean materiales compuestos de polímeros sintéticos y metales en forma de laminados. La capa posterior es preferiblemente flexible y es impermeable al principio activo.

20 La “capa que contiene principio activo” contiene, como ya se ha dicho, al menos un péptido y al menos una sustancia portadora para el péptidos. La capa puede presentar una superficie de 0,1 a 100 cm^2 , preferiblemente de 1 a 80 cm^2 y con especial preferencia de entre 2 y 20 cm^2 . El grosor de la capa con principio activo puede oscilar entre los 20 y 200 μm , preferiblemente entre 30 y 80 μm .

La “concentración” de al menos un péptido en la capa que contiene el principio activo depende en gran medida de la indicación terapéutica, de la actividad del respectivo péptido y de su peso molecular. Por lo tanto, la concentración puede variar dentro unos límites muy amplios y corresponder en la capa con principio activo a valores de entre un 0,1 a 70 % en peso, preferiblemente de entre un 1 y un 20 % en peso.

25 Para que la capa que contiene un péptido y una sustancia portadora para el péptido sea “adhesiva”, se puede añadir al menos un “adhesivo”. Los adhesivos apropiados se indicarán más adelante. Otra posibilidad de conseguir que la capa que contiene el principio activo sea adhesiva consiste en añadir suavizantes, tackifiers, etc.. Cuando la sustancia portadora es muy hidrófila resulta especialmente conveniente el empleo de sustancias hidrófilas que aumentan la pegajosidad como pantotenilalcohol, miel, hidratos de carbono de bajo peso molecular (como sacarosa, glucosa, fructosa) y sus derivados (como, por ejemplo, isobutirato de acetato de sacarosa) y sus combinaciones.

35 La capa que contiene el principio activo puede contener agua en una forma de realización especial. Preferiblemente el contenido de agua (contenido de humedad remanente) es reducido para no poner en peligro la estabilidad mecánica de la capa que contiene el principio activo y para reducir al mínimo otros riesgos, especialmente microbiológicos, a causa de la presencia de agua. Con preferencia el “contenido de agua” en la capa que contiene el principio activo es inferior al 10 %, especialmente inferior al 5 % y con especial preferencia inferior al 3 %.

La “capa adhesiva” adicional puede consistir en “adhesivos” que el experto en la materia conoce. Los adhesivos están en condiciones de provocar a temperatura ambiente, sin una activación mediante disolventes o calor y simplemente por medio del apriete del objeto a pegar contra la superficie, una “humidificación” que proporciona fuerzas de adhesión suficientes.

40 Como “adhesivos” se pueden utilizar “polímeros” que, debido a la composición de sus monómeros, poseen propiedades adhesivas. Entre los mismos cuentan caucho sintético y natural, caucho butílico, copolímeros de estireno-butadieno, copolímeros de etilenvinilacetato, copolímeros de acrilnitrilo, policloropreno, poliisobutileno, poliviniléter, polímeros de bloque de estireno-butadieno-estireno, polímeros de bloque de estireno-isopreno-estireno, poliacrilatos, poliésteres, poliuretanos y polisiloxanos. Por medio de grupos funcionales en los monómeros de estos polímeros se pueden modificar las propiedades adhesivas del polímero obtenido en la polimerización.

Otra posibilidad de modificar las propiedades adhesivas de estos polímeros enumerados consiste en la adaptación de la fórmula del adhesivo a las características deseadas mediante la adición de aditivos como resinas, suavizantes, tackifiers, rellenos y/o estabilizadores.

Los poliacrilatos, poliisobutilenos y las siliconas son polímeros con propiedades adhesivas especialmente indicados.

50 Con preferencia se emplean adhesivos que se caracterizan por su buena tolerancia material frente a los péptidos y que al mismo tiempo no provocan irritaciones de la piel, alergias o sensibilización como consecuencia de su aplicación.

Como “lámina protectora” se pueden emplear en el sistema terapéutico transdérmico láminas que el experto conoce, por ejemplo láminas de poliéster siliconadas.

55 Antes de la aplicación del sistema terapéutico transdérmico (TTS), que contiene una capa con al menos un péptido y al menos una sustancia portadora para el péptido, se retira al menos por zonas la epidermis (Stratum corneum) de la

piel, preferiblemente por medio de la técnica "skin-ablation". En una forma de realización preferida la piel tratada de forma ablativa presenta en esta área microcanales dentro del Stratum corneum.

5 Mediante la posterior aplicación del TTS se hace posible la resorción transdérmica del péptido. Para ello el TTS se posiciona directamente sobre la piel tratada de forma ablativa. La capa que contiene el péptido y la sustancia portadora para el péptido se sitúa directamente por encima de la piel tratada de forma ablativa.

Como consecuencia de la eliminación al menos puntual del Stratum corneum el péptido puede llegar a las capas de piel que se encuentran por debajo y entrar finalmente por vía transdérmica en la circulación sanguínea. La humedad procedente de las capas de piel situadas por debajo del Stratum corneum puede facilitar el transporte del péptido a través de las zonas del Stratum corneum eliminadas al menos puntualmente (es decir, a través de los microcanales).

10 Con ayuda de la capa adhesiva adicional el TTS se puede fijar en su caso adicionalmente en la piel.

En una forma de realización especial el área de la piel tratada de forma ablativa se colorea durante la aplicación de la "técnica Skin-ablation", con lo que el TTS se puede aplicar después de manera exacta y sencilla.

15 La aplicación para una administración puede tener una duración de pocas horas (por ejemplo 2 a 6) hasta uno o varios días (por ejemplo 3 a 7). También son posibles aplicaciones repetidas. En este caso el TTS se puede posicionar en la zona de piel tratada de forma ablativa en la que anteriormente ya se había aplicado otro TTS. El TTS se posiciona preferiblemente siempre en una superficie de piel tratada directamente antes de forma ablativa, especialmente en caso de una aplicación terapéutica prolongada.

20 Con el sistema terapéutico transdérmico (TTS), que comprende una capa posterior y una capa que contiene un péptido y una sustancia portadora hidrófila para la administración de un péptido a través de la piel de un paciente tratada de forma ablativa, se puede tratar a una persona que padece cáncer de próstata, endometriosis o pubertad precoz, tratándose en el caso del péptido de triptorelina.

25 Con el sistema terapéutico transdérmico (TTS) que comprende una capa posterior y una capa que contiene un péptido y una sustancia portadora hidrófila para la administración de un péptido a través de la piel de un paciente tratada de forma ablativa, se puede tratar a una persona que necesita un tratamiento de fecundación in vitro, tratándose en el caso del péptido de triptorelina.

30 Con el sistema terapéutico transdérmico (TTS) que comprende una capa posterior y una capa que contiene un péptido y una sustancia portadora hidrófila para la administración de un péptido a través de la piel de un paciente tratada de forma ablativa, se puede tratar a una persona que necesita un antidiurético, que padece enuresis nocturna, que necesita un antihemorrágico, que padece hemofilia, trombocitopatía urémica o un síndrome de Willebrand-Jürgens, tratándose en el caso del péptido de desmopresina.

Con el sistema terapéutico transdérmico (TTS) que comprende una capa posterior y una capa que contiene un péptido y una sustancia portadora hidrófila para la administración de un péptido a través de la piel de un paciente tratada de forma ablativa, se puede tratar a una persona que necesita una sustancia que aumente fuertemente la presión de la sangre o que padece diabetes insipidus centralis, tratándose en el caso del péptido de vasopresina.

35 El procedimiento para la fabricación del sistema terapéutico transdérmico (TTS) para la administración de péptidos, que contiene una capa con al menos un péptido y al menos una sustancia portadora para el péptido, comprende varios pasos.

40 En un primer paso se disuelve el péptido, preferiblemente en un tampón correspondiente. Como disolventes especialmente idóneos se consideran una solución isotónica de sal común y soluciones acuosas de tampón con un factor pH correspondiente.

Después se disuelve también la sustancia portadora, empleándose como disolventes etanol, agua, disolventes de bajo punto de ebullición. Las dos soluciones se mezclan.

45 Se pueden añadir otras sustancias auxiliares, como por ejemplo estabilizadores (p. ej. manitol), adhesivos, suavizantes, tackifiers, etc., ya sea a una de las dos soluciones (es decir, la solución de péptido o la solución de sustancia portadora) o a la mezcla de las dos soluciones.

La masa obtenida se puede aplicar sobre una base con un grosor de capa de 10 a 500 µm.

En otro paso de trabajo la masa estratificada así obtenida se seca para eliminar los disolventes, preferiblemente hasta un contenido de agua remanente deseado por debajo del 20 %, con preferencia por debajo del 10 %.

50 De la capa que contiene el principio activo así obtenida se estampan diferentes fragmentos que mediante laminado se unen a la capa posterior y a la capa protectora.

Alternativamente los demás componentes del TTS, especialmente la capa posterior y la capa protectora, se pueden unir mediante laminado a la capa que contiene el principio activo fabricada anteriormente.

55 En una forma de realización preferida la capa que contiene el principio activo se puede colocar sobre una capa de adhesivo adicional, en su caso también en forma de diferentes fragmentos, y unir después mediante laminado a los demás componentes del TTS, especialmente a la capa posterior y a la capa protectora.

Los siguientes ejemplos sirven para ilustrar la invención sin limitarla.

Ejemplo 1:

- 5 Acetato de triptorelina se disuelve en una solución acuosa de tampón de acetato (pH 5,0). A esta solución se añade la cantidad necesaria de manitol hasta obtener una concentración del 3 % de manitol. Después de la adición de una solución de polivinilpirrolidona etanólica (Kollidon 90F) y de glicerina se obtiene una masa a partir de la cual se fabrica mediante recubrimiento y secado de los disolventes (agua, etanol) una película de grosor uniforme.

La siguiente tabla reproduce la composición de la capa que contiene el principio activo obtenida después del secado:

Capa que contiene el principio activo	Cantidad [en g]	Cantidad [en %]
Acetato de triptorelina	3,39	16,95
Polivinilpirrolidona (disuelta en etanol)	13,47	67,35
Glicerina	2,00	10,00
Acetato sódico (Trihidrato)	0,48	2,40
Ácido acético	0,12	0,60
Manitol	0,54	2,70
Aqua purificata	---	---
Suma:	20,00	100

El grosor de capa es de unos 40 μm .

- 10 De la película seca se cortan fragmentos de superficie cuadrados de 5 cm^2 que presentan un contenido de 3 mg de triptorelina. Esto corresponde a una carga de 0,6 mg/cm^2 .

- 15 Estos fragmentos de superficie de la capa que contiene el principio activo se colocan en el centro de un trozo cuadrado de 10 cm^2 de una capa posterior dotada por su cara inferior de una capa adhesiva adicional de 60 μm de grosor. En el caso del material de la capa de adhesivo se trata de una mezcla de un 85 % en peso de un poliisobutileno de alto peso molecular (Oppanol B 100) y de un 15 % en peso de un poliisobutileno de peso molecular medio (Oppanol B 10).

Para cubrir la capa que contiene el principio activo y de los bordes que sobresalen de la capa de adhesivo se emplea una lámina de poliéster siliconada.

Ejemplo 2:

- 20 Se preparan muestras según el ejemplo 1 con la diferencia de que la carga de acetato de triptorelina corresponde a 0,1 mg/cm^2 , 0,2 mg/cm^2 o 0,3 mg/cm^2 .

Ejemplo 3

- 25 Las muestras de los sistemas terapéuticos transdérmicos preparadas en los ejemplos 1 y 2 con acetato de triptorelina como principio activo se analizan en una célula de difusión de Franz para determinar su comportamiento de permeación. Los resultados de estos análisis se representan en la figura 4, habiéndose empleado como membrana modelo una piel de ubre de vaca tratada previamente de forma ablativa con láser.

Descripción de las figuras

La figura 1 muestra la estructura esquemática de piel normal intacta con una sección ampliada de la capa más exterior. En la figura significan:

- 30 E = Epidermis
 D = Dermis
 S = Subcutis
 B = Vaso sanguíneo
 s.c. = Stratum corneum
 35 s.l. = Stratum lucidum
 s.gr. = Stratum granulosum
 s.sp. = Stratum spinosum
 s.b. = Stratum basale

La figura 2 muestra la estructura esquemática de piel tratada de forma ablativa. Aquí A significa el área de piel tratada de forma ablativa y X las superficies en las que se ha eliminado el Stratum corneum.

La figura 3 muestra la estructura esquemática de un sistema terapéutico transdérmico según el ejemplo 1. Siendo: 1 = capa posterior, 2 = capa de adhesivo, 3 = capa que contiene el principio activo, 4 = lámina protectora.

- 5 La figura 4 muestra la influencia de la cantidad de triptorelina sobre la permeación in vitro según los ejemplos 1 y 2. Como barrera de permeación para los análisis sirvió una piel de ubre de vaca dermatomizada tratada de forma ablativa con un grosor de 1200 μm .

REIVINDICACIONES

- 5 1. Sistema terapéutico transdérmico (TTS) para la administración de un péptido sobre la piel tratada de forma
ablativa de un paciente que comprende una capa posterior, una lámina protectora y al menos una capa que contiene
al menos un péptido y una sustancia portadora hidrosoluble hidrófila seleccionada de entre el grupo formado por
10 polivinilpirrolidona, especialmente por una polivinilpirrolidona con un peso molecular de entre 790.000 a 1.500.000
Da, polivinilpirrolidona reticulada transversal, polimerizados mixtos de polivinilalcohol-polivinilpirrolidona,
polisacáridos y mezclas de los mismos, presentando la capa que contiene el principio activo un contenido de agua
por debajo del 20 %.
- 15 2. TTS según la reivindicación 1, caracterizado por que el péptido es un oligopéptido, un polipéptido, una proteína,
un isopéptido, una hormona peptídica o una combinación de los mismos.
3. TTS según la reivindicación 1 ó 2, caracterizado por que en el caso del péptido se trata de una hormona peptídica
15 de la hipófisis, una hormona releasing del hipotálamo, un factor de inhibición del hipotálamo, una hormona peptídica
del páncreas, una hormona peptídica del estómago o una hormona peptídica del intestino o de una sal
farmacéuticamente aceptable de este péptido.
- 20 4. TTS según una o varias de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado por que en el caso del péptido se trata de
triptorelina, desmopresina o vasopresina o de una sal farmacéuticamente aceptable de éstas.
- 25 5. TTS según una o varias de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado por que el péptido contenido en la capa que
contiene el principio activo presenta una concentración de entre un 0,1 a 70 % en peso, preferiblemente de entre un
1 y un 20 % en peso.
- 30 6. TTS según una o varias de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado por que la capa que contiene el principio
activo presenta un contenido de agua por debajo del 10 % y preferiblemente por debajo del 5 %.
7. TTS según una o varias de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizado por que la capa que contiene del principio
30 activo es adhesiva y/o contiene adicionalmente al menos una capa de adhesivo dispuesta preferiblemente entre la
capa que contiene el principio activo y la capa posterior y que sobresale de la capa que contiene el principio activo
en al menos una zona a lo largo de su/su borde/s lateral/es.
- 35 8. TTS según una o varias de las reivindicaciones 1 a 7, caracterizado por estar provisto de una membrana que
controla la velocidad de salida del principio activo de la capa que contiene el principio activo.
- 40 9. TTS según una o varias de las reivindicaciones 1 a 8, caracterizado por que la capa que contiene el principio
activo presenta una superficie de 0,1 a 100 cm², preferiblemente de 1 a 80 cm² y con especial preferencia de entre 2
y 20 cm², así como un grosor de entre los 20 y 200 µm, preferiblemente de entre 30 y 80 µm.
- 45 10. Procedimiento para la fabricación de un TTS que comprende una capa posterior, una capa que contiene al
menos un péptido y una sustancia portadora hidrófila seleccionada de entre el grupo formado por polivinilpirrolidona,
especialmente una polivinilpirrolidona con un peso molecular de entre 790.000 a 1.500.000 Da, polivinilpirrolidona
reticulada transversal, polimerizados mixtos de polivinilalcohol – polivinilpirrolidona, polisacáridos y mezclas de los
mismos y una lámina protectora, por medio de los pasos:
a. mezcla del péptido con una solución de la sustancia portadora hidrófila,
b. aplicación de la masa así obtenida sobre una base con un grosor de capa constante,
c. secado de la masa aplicada hasta un contenido de agua predeterminado por debajo del 20 %, preferiblemente por
debajo del 10 %, con formación de la capa que contiene el principio activo y
50 d. fabricación de diferentes fragmentos de la capa que contiene el principio activo y unión a la capa posterior.
- 55 11. Procedimiento según la reivindicación 10, caracterizado por que los distintos fragmentos de la capa que contiene
el principio activo se unen a la capa posterior por medio de una capa de adhesivo adicional.

Fig. 1

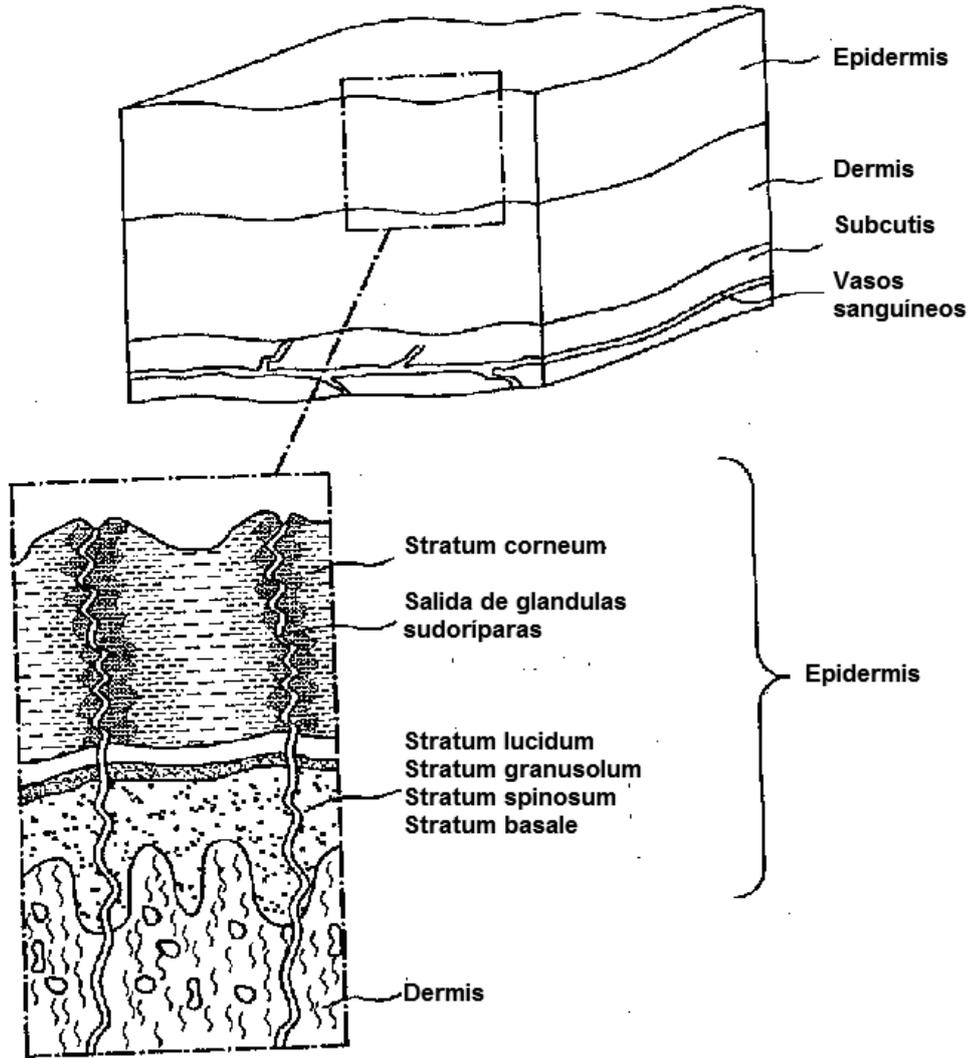


Fig. 2

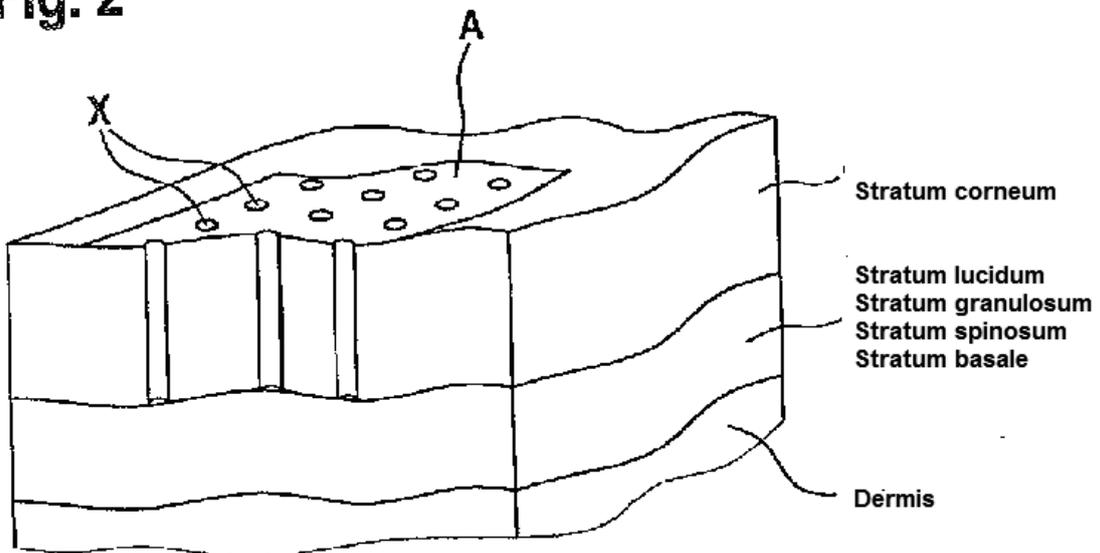


Figura 3: Sistema terapéutico transdérmico con capa adhesiva separada



Figura 4: Perfil de permeación de triptorelina, permeación in vitro

